

植物 PHD 结构域蛋白的结构与功能特性

王天一, 王应祥, 尤辰江

复旦大学生命科学学院, 植物科学研究所, 上海 200433

摘要: 植物同源结构域(plant homeodomain, PHD)是锌指结构域家族的一类转录调控因子, 其最主要的功能是可以识别各种组蛋白修饰密码, 包括组蛋白甲基化和乙酰化等; 此外 PHD 结构域还可以与 DNA 结合。含有 PHD 结构域的蛋白, 或者本身具有组蛋白修饰酶活性, 或者可以与各类组蛋白修饰酶相互作用, 还有部分与 DNA 甲基化相关, 具有 E3 泛素连接酶活性, 或者还可以作为染色质重塑因子, 以各种不同的作用方式, 在植物的生长发育过程中发挥了重要的作用。本文主要综述了结合各种类型组蛋白(包括 H3K4me3/0、H3K9me3、H3R2 和 H3K14ac)以及 DNA 的 PHD 结构域的结构特点及其结合特异性、PHD 结构域在植物中的进化保守性以及植物中已经发现的含有 PHD 结构域蛋白的功能及作用机制, 为进一步了解该类蛋白在植物生长发育过程中如何发挥作用提供了参考。

关键词: PHD 结构域; 组蛋白密码; 组蛋白修饰识别; 转录调控; 表观遗传

Structural and functional characteristics of plant PHD domain-containing proteins

Tianyi Wang, Yingxiang Wang, Chenjiang You

Institute of Plant Science, College of Life Science, Fudan University, Shanghai 200433, China

Abstract: Plant homeodomain (PHD) is a class of transcription factor in the Zinc finger domain family. The most important function of which is to recognize various histone modifications, including histone methylation and acetylation, etc. They can also bind to DNA. Proteins with PHD domains, some of which possess histone modification enzyme activity, or can interact with histone modification enzymes, and some are associated with DNA methylation, with E3 ubiquitin ligase activity, or even can be chromatin remodeling factors. As transcriptional regulators, they play an important role in plant growth and development. In this review, we summarize the structural features and substrate binding specificity of PHD domains (including H3K4me3/0, H3K9me3, H3R2, H3K14ac) and DNA, the conservation of plant PHD domain in evolution, the molecular mechanism of known PHD domain-containing proteins in plants, providing a reference for further understanding of the involvement of these proteins during plant growth and development.

收稿日期: 2020-12-01; 修回日期: 2021-02-09

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 31925005)资助[Supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 31925005)]

作者简介: 王天一, 在读博士研究生, 研究方向: 植物减数分裂。E-mail: 20110700106@fudan.edu.cn

通讯作者: 尤辰江, 博士, 青年研究员, 研究方向: 植物表观遗传。E-mail: cjyou@fudan.edu.cn

DOI: 10.16288/j.yczs.20-412

网络出版时间: 2021/3/11 17:17:54

URI: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20210310.1027.002.html>

Keywords: plant homeodomain (PHD); histone code; histone modification reader; transcriptional regulation; epigenetics

植物同源结构域(plant homeodomain, PHD)是真核生物进化过程中一种保守的锌指结构域。PHD 结构域发挥功能最主要的方式是识别各类组蛋白修饰,它们对于各类组蛋白修饰的识别也具有一定的特异性,除此之外还可以识别一些 DNA 序列。含有 PHD 结构域的蛋白作为转录调控因子,参与生物体的各项生命过程。如在植物中,含有 PHD 结构域的蛋白参与了包括胚胎分生组织萌发、根系发育、发芽、开花、减数分裂,以及减数分裂后的花粉发育等重要过程,对植物的生长发育具有十分重要的作用^[1]。

关于植物中含有 PHD 结构域的蛋白, Mouriz 等^[1]按照其功能分类进行了综述,本文则是从 PHD 结构域与各类组蛋白翻译后修饰的结合特异性、PHD 结构域在植物中的进化保守性,以及各类 PHD 结构域蛋白的作用机制方面进行论述,主要针对拟南芥(*Arabidopsis thaliana*)中 PHD 蛋白的作用机制进行解析,为进一步了解其如何发挥调控功能提供参考。

1 PHD 的结合特异性

组蛋白翻译后修饰主要包括甲基化、乙酰化等多种形式,这些翻译后修饰通过招募与组蛋白结合的效应蛋白来调控下游基因的表达。其中,识别组蛋白甲基化修饰的结构域主要为 PHD 结构域和 Royal 家族的 Chromo、Tudor、PWWP (Pro-Trp-Trp-Pro)和 MBT (malignant brain tumour)结构域等;而识别组蛋白乙酰化的主要为 Bromo、DPF (double PHD finger)和 YEATS 结构域^[2]。除此之外,对于 DNA 的识别主要有螺旋-转角-螺旋(Helix-Turn-Helix, HTH)、锌指结构、亮氨酸拉链(basic Leucine zipper, bZIP)和碱性-螺旋-环-螺旋(basic Helix-Loop-Helix, bHLH)结构域等,而 PHD 结构域就属于锌指结构域家族。

PHD 结构域是一类比较小的蛋白结构域,由 50~80 个氨基酸残基组成,其不同家族成员序列表现出较低的氨基酸相似性,但该结构域可以折叠

成高度保守的球状结构^[3]。保守的 PHD 折叠,包含了一对反向平行的双链 β -sheet 和一个 C 端的 α -helix (不是所有的 PHD 都有),2 个锌原子被固定在 Cys4-His-Cys3 基序上,形成一个“cross-brace”的拓扑结构^[4]。

PHD 结构域最主要功能是与各种组蛋白修饰特异结合,作为组蛋白密码识别器来调控下游基因的表达。研究发现,PHD 结构域可以识别的组蛋白密码包括 H3K4me3/2/0^[5,6]、H3K9me3^[7~9]、H3K36^[10]、H3R2me2/0^[11,12]、H3K14ac 以及 H4 乙酰化等^[13,14]。研究发现,PHD 结构域通常和其他识别模块(reader modules)成对出现,例如与 Bromo、Chromo、Tudor、PWWP、MBD、SRA 或者 PHD finger 本身,一起作为一个组合来发挥作用^[15]。模块配对可以显著地提升 PHD 的识别能力,提高与组蛋白之间结合的亲和力和特异性,从而提供新的调控能力。例如 BPTF 通过 PHD-Bromo 结构域识别“H3K4me3+H4K16ac”^[16]。

本文对已经研究出晶体结构以及结合特性的 PHD 蛋白进行了总结。

1.1 识别 H3K4me3

PHD 与组蛋白 H3K4me3 的结合通常依靠一个包含 2~4 个芳香族残基的笼子(aromatic cage)。在这个笼子中,K4me3 由范德华力和 π 键稳定^[5](图 1A)。不同的 PHD 中 aromatic cage 氨基酸组成不一样,但是位于序列的相似位置,其中一个色氨酸(Trp)残基,在位点和残基类型上都完全保守,是识别结合甲基化赖氨酸的 PHD 中最特异的残基^[17]。

在结合过程中,组蛋白 H3 的肽段形成第三条反向平行的 β 链,与 PHD 现存的双链 β -sheet 配对^[5]。PHD 蛋白的 β 1 链和 H3K4me3 的 R2-T6 残基之间形成分子间氢键,稳定了结合复合体的特征骨架^[18]。

1.2 识别未修饰的 H3

研究表明,BHC80^[19]的 PHD 结构域可以与未修饰的组蛋白 H3 的前 8 个残基结合(图 1B),并且当 K4 位点发生甲基化时,这个结合会被阻止,但是

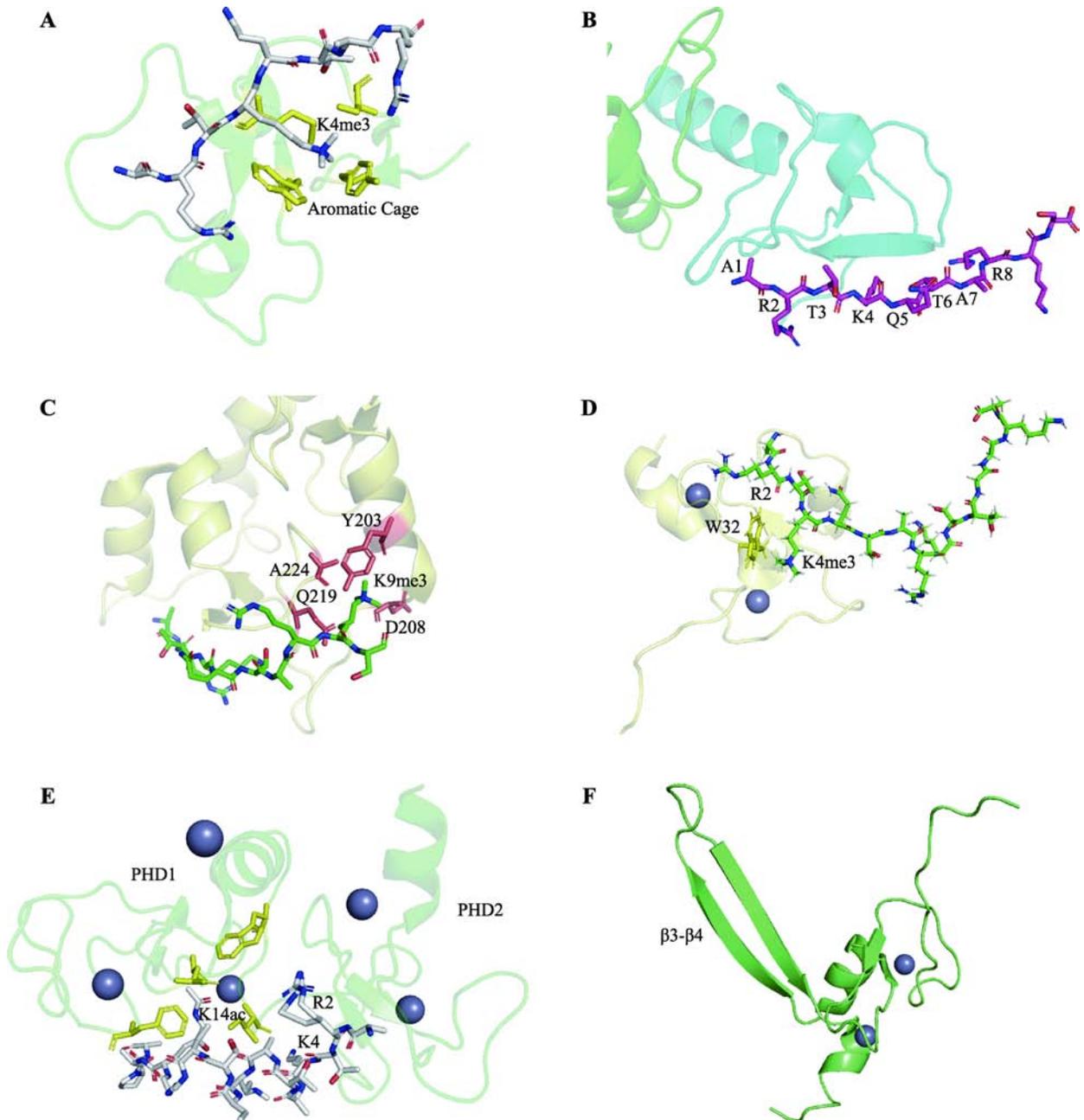


图 1 PHD 结构域的晶体结构图

Fig. 1 The crystal structures of PHD domain

A: ING2 的 PHD 结构域结合 H3k4me3 (2g6q^[23]); B: BHC80 的 PHD 结构域结合未修饰的 H3 (2pyu^[19]); C: ATRX 的 PHD 结构域识别 H3K9me3 (3q19^[24]); D: BPTF 的 PHD 结构域结合 H3K4 和 H3R2 (2fuu^[25]); E: DPF3b 的 PHD1 识别乙酰化修饰(5i31^[26], 黄色代表结合 K14ac 的疏水性口袋); F: BRPF2 的 PHD2 结构域(2lq6^[27])。图中所用模型来自 PDB 数据库(Protein Data Bank), 晶体结构展示软件为 PyMOL (version 2.4)。

K9 和 K14 位点的甲基化不会对其造成影响^[19]。类似的, AIRE^[20]的 PHD 结构域也可以与未修饰的组蛋白 H3 氮端的前 8 个残基结合。

与 H3K4me3-PHD 类似, 未修饰的组蛋白 H3

尾巴也形成一个 β 链, 与 PHD 的 $\beta 1$ 链配对。但是, 这一类的 PHD 很明显缺失了芳香族的残基, 由一大片的酸性残基作为替代, 并且 PHD 的第 1 个与锌离子结合的半胱氨酸残基的 N 端会存在一个或者一对

保守的酸性残基^[19,20]。

1.3 识别 H3K9me3

ATRX 通过其 ADD 结构域识别 H3K9me3。ADD (ATRX-DNMT3-DNMT3L) 结构域富含半胱氨酸残基, 是 4 个不同的蛋白 ATRX、DNMT3A、DNMT3B 和 DNMT3L 共同拥有的结构。ATRX 的 ADD 结构域由 1 个 N 端类 GATA 锌指(GATA-like finger)、1 个 PHD 结构域、1 个长的 C 端螺旋(C-terminal helix), 通过广泛的疏水性相互作用组装在一起, 形成一个球状的结构域^[21]。

在 ATRX 的 ADD 结构域识别 K9me3 的过程中, 涉及到一个非典型的极性口袋(polar pocket), 该口袋只含有一个芳香族的酪氨酸(Tyr), 并且富含极性的氨基酸(polar residues)^[8]。除了分子表面的范德华力以外, K9me3 的识别还涉及到了芳香族 Tyr203 与甲基化赖氨酸之间的阳离子 π 作用, 以及 Tyr203、Asp207、Gln219 和 Ala224 与甲基化的赖氨酸之间的非传统的 C-H \cdots O 氢键的相互作用^[21](图 1C)。

类似地, 在 TRIM33^[7]和 CHD4^[9]中也存在 PHD 的一个芳香族残基与 K9 之间形成 π 键, 以及非传统的氢键作用。对于 TRIM33, 它具有一个 PHD-Bromo 盒子(cassette), 其 Bromo 结构域与 H3 的 K14、K18、K23 乙酰化修饰结合, PHD 结构域与 H3K9me3 结合。在结合 K9me3 的过程中, K9me3 与芳香族 Trp889 之间形成 π 键, 与 PHD 的羰基氧之间形成非传统的 C-H \cdots O 氢键^[7]; 而在 CHD4 的 PHD2 中, K9me3 与芳香族 Phe451 之间形成 π 键, 与其他残基之间形成氢键, 这样的模式稳定了 PHD-H3K9me3 的结构^[9]。

1.4 识别 H3R2

在许多蛋白(例如 BPTF^[5]、ING4^[22]和 UHRF^[11]等)中, H3K4 和 H3R2 的识别发生在同一个 PHD 的不同位点。在这个过程中, H3R2 的侧链和 H3K4me3 分别进入到 2 个相邻的识别口袋, 这两个口袋通过一个保守的 Trp 残基分隔开(图 1D)。其中 K4me3 的结合口袋是芳香族笼子, 通过 π 键, 疏水相互作用和范德华力, 稳定 PHD 与三甲基集团之间的结合。而 R2 口袋通常是酸性的, 通过 Asp、Glu 和 Gln 等残基与 R2 之间形成盐桥或者氢键来进行配对^[5]。

UHRF1 的 PHD 同样依赖于 Asp347 和 Asp350 与 H3R2 之间形成氢键进行结合^[11]。

1.5 识别乙酰化

识别乙酰化组蛋白的 PHD 通常是串联的两个, 例如 DPF3b^[14]、MOZ^[13]和 MORF^[28]的 DPF 模块可以与 H3K14 以及其他乙酰化的组蛋白尾巴相互作用。

研究发现, DPF3b 的 2 个串联的 PHD 可以形成一个组合的球状结构域。其中 PHD1 可以结合 H3K14ac, PHD2 可以结合 H3K4me0 和 H3R2me0(图 1E)。PHD2 结合 H3K4me0 的口袋, 与前述结合 H3K4me0 的 PHD 类似, 拥有酸性和疏水性的残基。而 PHD1 结合 H3K14ac 的口袋是由 Phe264、Leu296、Trp311 和 Ile314 组成的疏水性口袋。PHD1 在 β 2 表面产生了一个窄的沟槽, 当复合体形成, H3 的 T11 和 K14ac 的侧链插入到这个沟槽中, 由一系列氢键和范德华力稳定^[14]。类似的, MOZ 通过其 Phe211、Leu242、Trp257 和 Ile260 组成相应的疏水性口袋来识别 K14ac^[13]。

1.6 识别 DNA

BRPF1/2^[27]中的 PHD 可以结合 DNA, 它们都拥有 2 个 PHD 结构域, 中间由一个锌原子连接。BRPF1/2 的 PHD1 对于未修饰的 H3 有高度的特异性。PHD2 呈鞍状结构, 可以与 DNA 相互作用, 与一般的 PHD 结构域不同, PHD2 具有 2 个与锌离子配位的组氨酸残基, 其序列特征为 C₄HC₂H, 并且还含有一个额外的 β 3- β 4 发夹结构(图 1F)。PHD2 对于 DNA 的结合能力, 可能是由于 PHD 结构域中具有静电势(electrostatic potential)的表面的作用^[27]。

2 植物中 PHD 蛋白功能及作用机制

染色质对基因的转录调控主要依赖于两种作用: 一种是激活因子, 主要依赖于组蛋白的乙酰化修饰, 使 DNA 结构变得松散, 有利于 RNA 聚合酶等转录起始因子与 DNA 的结合; 另一种是抑制因子, 它们可以通过对组蛋白进行抑制型的甲基化修饰, 以招募去乙酰化酶, 去掉激活类修饰, 进而增强染色质的屏障作用。含有 PHD 结构域的蛋白, 以两种形式

参与转录调控作用, 或者本身即拥有组蛋白修饰酶活性, 或者可以与各种组蛋白修饰酶相互作用。还有部分 PHD 结构域蛋白与 DNA 甲基化相关, 具有 E3 泛素连接酶活性, 或者可以作为染色质重塑因子, 对各种植物的生长发育以及应对各种逆境胁迫过程起着重要作用。

PHD 结构域蛋白在植物中广泛存在。在植物基因组网站 Phytozome12 中搜索可以发现, 已注释的

拟南芥 PHD 结构域基因有 82 个, 水稻(*Oryza sativa* L.)有 84 个, 无油樟(*Amborella trichopoda*)有 67 个。以拟南芥 MMD1 的同源蛋白构建系统发育树, 发现该 PHD 结构域蛋白在植物中广泛存在, 在十字花科和豆科中的同源蛋白数量最多, 在蔷薇科、芸香科、杨柳科、番木瓜科等科目中也有存在, 说明该蛋白在植物进化过程中具有保守性, 并且可能在多种植物的生长发育过程中发挥了重要的作用(图 2)。

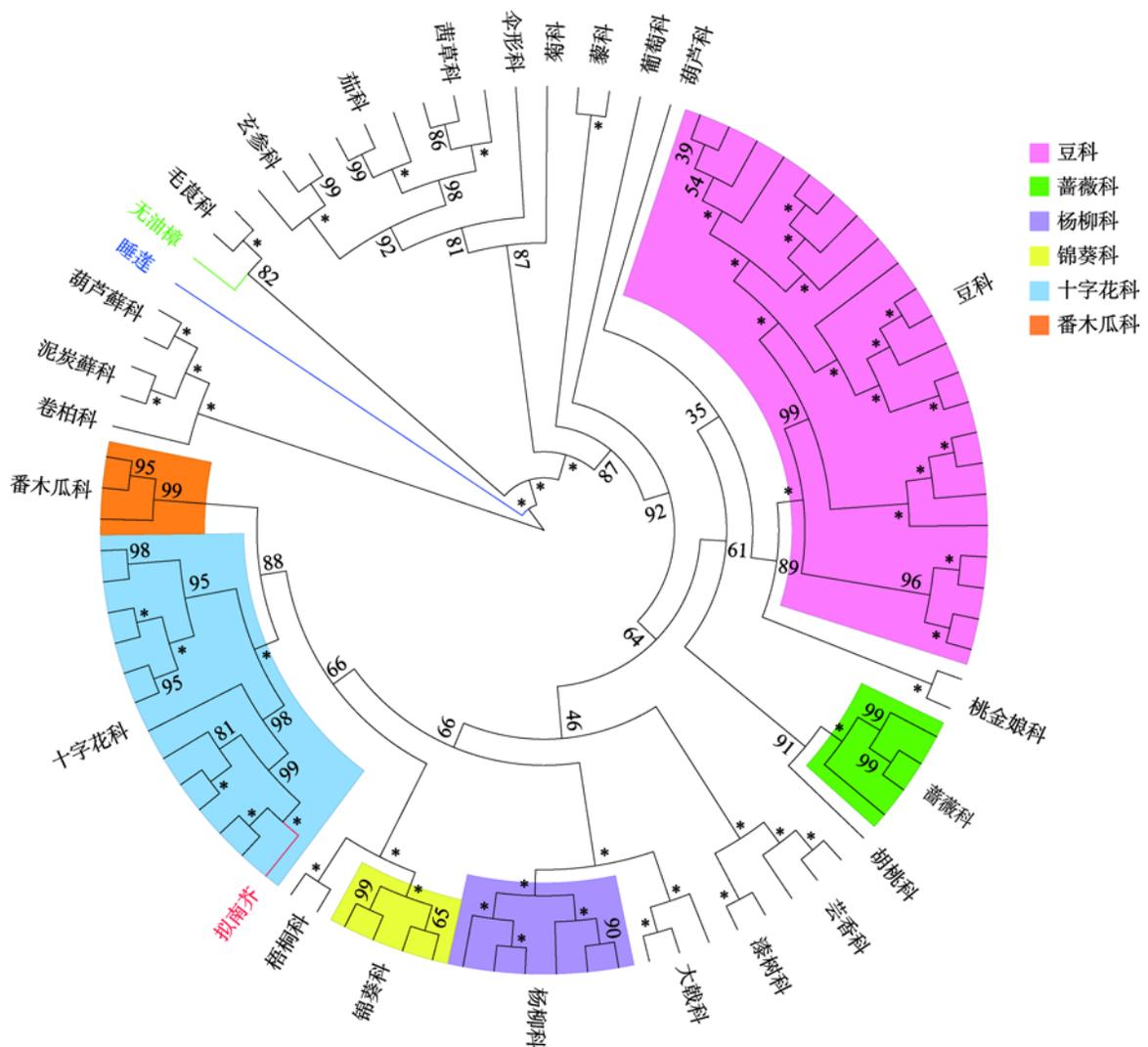


图 2 植物中部分 PHD 结构域蛋白 MMD1 的系统发育树

Fig. 2 Phylogenetic tree of the PHD domain protein MMD1 in plants

图中展示了部分拟南芥 MMD1 的同源蛋白的进化关系(序列来源于植物基因组网站 Phytozome12)。使用 IQ-TREE (version 1.6.12), 以最大似然法(Maximum Likelihood, ML)构建系统发育树, 选用的构树模型为 JTT+R6, 以葫芦藓科、泥炭藓科和卷柏科的 MMD1 同源蛋白定根。图中数字为分支的自展值, 星号“*”代表自展值为 100。拟南芥的 MMD1 分支标为红色, 睡莲的 MMD1 同源蛋白分支标为蓝色, 无油樟的 MMD1 同源蛋白分支标为绿色。图中标注了几个主要的科目, 分别为豆科(粉色)、蔷薇科(绿色)、杨柳科(紫色)、锦葵科(黄色)、十字花科(蓝色)和番木瓜科(橙色)。

对拟南芥中已研究的 PHD 结构域蛋白进行序列比对, 发现它们都具有保守的 C₄HC₃ 序列特征(图 3)。根据拟南芥中含有 PHD 结构域的蛋白发挥功能

的调控机制不同, 可以对其进行具体的分类(表 1): 主要包括本身具有组蛋白修饰酶活性(包括本身具有组蛋白甲基转移酶活性的 ATX1/2/3/4/5 和 ATXR,

	C	C	C	C	H	C	C	C	C
ATX1_1KCNVGHMDE.E.YENN..LFLQC.D.KCRMMVHAKC.....YGELEPC...DG..ALWL..CNL.C.....	47							
ATX1_2CCICPVVG.GAMKPT.TDGRWAHL.ACAIWIPECTCLSD...VKKMEPIDGVNKVSKDRWKLMTI.CGVSYG	65							
ATX2_1KCNVGHMDE.E.YENN..LFLQC.D.KCRMMVHTRC.....YQLEPH...NG..ILWL..CNL.C.....	47							
ATX2_2CCICPVVG.GAMKPT.TDGRWAHL.ACAIWIPECTLLD...VKKMEPIDGVKVKVSKDRWKLMTI.CGVSYG	65							
ATX3_1CGICKRIW.HPSDDG..DWVCC.D.GCDVWVHAEF.....DNITNER.FKELEHNNY..CPD.C.....	51							
ATX3_2RCAVCRWVE.D.WEEN..KMIIC.N.RCQAVHQQEC.....YGVSKSQ...DL..TSWV..CRA.C.....	47							
ATX3_3CCICPVVG.GALKPSDVEGLWVHV.TCAWFPRPEVGFNL...HENMEPAVGLFKIPANSFLKVTI.CKQTHG	66							
ATX4_1RCAVCRWVE.D.WDYN..KIIIC.N.RCQIAVHQQEC.....YGARHVR...DF..TSWV..CKA.C.....	47							
ATX4_2CCICPVVG.GALKPTDVE TLWVHV.TCAWFQPEVCFAS...EKKMEPAVGLSIPSTNFVKI.CKQIHG	66							
ATX4_3CGICKRIW.NHLDNK..SWVRC.D.GCKVRIHAEF.....DQISDRH.LKDLRETDYY..CPT.C.....	51							
ATX5_1VCGICKRIW.NHLDNQ..SWVRC.D.GCKVWIHSAF.....DQISDKH.FKDLGETDYY..CPT.C.....	52							
ATX5_2RCAVCRWVE.D.WDYN..KIIIC.N.RCQIAVHQQEC.....YGTRNVR...DF..TSWV..CKA.C.....	47							
ATX5_3CCICPVVG.GALKPTDVE TLWVHV.TCAWFQPEVCFAS...EKKMEPALGILSIPSSNFVKI.CKQIHG	66							
ATXR5TCEKGGSGE...GDD..ELLLC.D.KCDRGFHMCKLRP.....IVVRVP.....IGTWL..CVD.C.....	46							
ATXR6CEECSSGK...QPA..KLLLC.D.KCDKGFHLFCLRP.....ILVSVF.....KGSWF..CPS.C.....	45							
ATORC1ADCQICFKSH...TNT..IMIEC.D.DCLGGFHLNCLKP.....PLKEVP.....EGDWI..CQF.CE....	47							
ATORC1BDCQICFKSD...TN..IMIEC.D.DCLGGFHLNCLKP.....PLKEVP.....EGDWI..CQF.CE....	46							
AL1LCGSGGGNY.T..NDE..FWICC.D.VCERWYHGKC.....VKITPAK.AESI..KQYK..CPS.CCTK..	51							
AL2LCGSGGGHY.T..NEE..FWICC.D.VCERWYHGKC.....VKITPAK.AESI..KQYK..CPS.CCAK..	51							
AL3LCGAGGDS.G..ADE..FWICC.D.LCEKWFHGKC.....VKITPAR.AEHI..KQYK..CPS.CSNK..	51							
AL4CGCAGGESY.A..ADE..FWICC.D.LCEMWFHGKC.....VKITPAR.AEHI..KQYK..CPS.CSNK..	51							
AL5LCGAGGDNY.A..SDE..FWICC.D.MCEKWFHGEC.....VKITPAR.AEHI..KHYY..CPT.CSNK..	51							
AL6CGAGGDNY.G..TDE..FWICC.D.ACEKWFHGKC.....VKITPAK.AEHI..KHYY..CPT.CSNK..	50							
AL7	DEQGA VCGAGGDNY.G..GDE..FWICC.D.ACEKWFHGKC.....VKITPAK.AEHI..KHYY..CPS.CTT...	55							
CHR4CVICDLG.....G..DLLCC.D.SCPRTYHTACLNP.....PLKRIP.....NGKWI..CPK.C.....	42							
CHR6CQAGG.....EST..NLVSC.N.TCTYAFHAKCLV.....PPLKAS.....VENWR..CPE.C.....	42							
EBSYC.KCEMPY.N..PDD..LMVQC.E.GCKDWHYHAC.....VGMTIEE.AKKL..DHFV..CAE.C.....	47							
HAT3.1FCACGGSKD.L.SVDN..DIILCDG.FCDRGFHQYCLEPPL..RKEDI PPD.....DEGWL..CPE.C.....	53							
ING1YCIQNQVSGFMVAC..DNNACK...IEWFH.FGCVG.....LKEQP.....KGKWI..CPE.CA....	46							
ING2YCVGHQVSGFDMIAF..DNENCQG..GEWFH.YTCVG.....LTPETRF.....KGKWI..CPT.C.....	48							
MMD1KC.ICRARD.D..DGE..RMISC.D.VCEVWQHTRC.....CGIDSD.TLP...PLFV..CPS.C.....	46							
MBD9_1CGACGRPE...SIE..LVVVC.D.NCERGFHMSCVND.....GVEAPE.....SADWV..CSD.C.....	45							
MBD9_2VCKVGVGDK...DDD..SVLLC.D.TCDAEYHTYCLNP.....PLIRIP.....DGNWY..CPS.C.....	46							
MS1EC.ECGATE.E..DGE..RMVCC.D.ICEVWQHTRC.....VGVQHNE.EVP...RIFL..CQS.CDQHLI	51							
OBERON1	FCNLCMCVICNKFD.FAVNTC..RWIGC.D.VCSHWHTDCAIRDGEISMVSPKS.VSGMGEMLFK..CRA.CNHTSE	70							
OBERON2	FCNLCMCTICNKFD.FSVNTC..RWIGC.D.VCSHWHTDCAIRDGQITGSSAKNNTSGPEIVFK..CRA.CNRTSE	71							
PTM_1CRICGMD.....G..TLLCC.D.GCPLAYHSRCIGV.....VKMYIP.....DGPWF..CPE.C.....	42							
PTM_2VCGICLLPY.N..PGL..TYIHC.T.KCEKWFHTEA.....VKLKDSQ.IPEV..VGFK..CCK.C.....	48							
PRHAFCACNSRE.A.FPDN..DIILCDG.TCNRAFHQKCLDPPL..ETESIPPG.....DQGWV..CKF.C.....	53							
ROS4_1CGVGGD.....G..ELICC.D.NCPSFTFHQACL.S...MGVLV.....EGSWY..CSS.C.....	40							
ROS4_2CWIGSELVSDNAERS..QDFKC.S.QCAHKYHGTC.L.....QGISKRR...KLPETIFY..CGKNC.E...	53							
SHL1FC.KCEMPY.N..PDD..LMVQC.E.ECSEWFHPSF.....IGTTIEE.AKPP..DNFY..CEE.C.....	47							
SIZ1RC.VCGNS...LETD..SMIQCEDPRCHVWQHVGCVILP...DKPMDGNP...PLPESFY..CEI.C.....	52							
SCC2CTFCLGK...RAG..NLLVC.Q.ICQRRFHGDCLG.....LKELDIS.....SRNWH..CPL.CVCK..	47							
VIM1VCMRGKSN...PPPE..ESLTC.G.TCVTPWHVSCLS...PPKTLAS.....TLQWH..CPD.C.....	47							
VIM2VCMRCQVN...PPSE..ETLTC.G.TCVTPWHVSCLL...PESLASS.....TGDEW..CPD.C.....	46							
VIM3VCMRCQVN...PPSE..ETLTC.G.TCVTPWHVSCLL...PESLASS.....TGDEW..CPD.C.....	46							
VIM4VCMRCQVN...PPSE..ETLTC.G.TCVTPWHVSCLL...PESLASS.....TGDEW..CPD.C.....	46							
VIM5VCMRGKSM...PPPE..ESLTC.G.TCVTPWHVSCLLS...PPETLSA.....TLQWL..CPD.C.....	47							
VIN3	FCRRCSCTCQKFD.DNKDPS..LWLTC.D.ACGSSCHLECGLKQD..RYGIGSDD...LDGREY..CAY.CGKND	64							

图 3 拟南芥中 PHD 结构域的序列比对

Fig. 3 Sequence alignment of PHD domains in *Arabidopsis thaliana*

黑色表示同源率为 100%, 粉色表示同源率为 75%, 蓝色表示同源率为 50%。可以看出 PHD 结构域保守的 C₄HC₃ 氨基酸残基序列特征。图中各蛋白对应的 TAIR 基因号分别为: ATX1 (At2g31650)、TX2 (At1g05830)、ATX3 (At3g61740)、ATX4 (At4g27910)、ATX5 (At5g53430)、ATXR5 (At5g09790)、ATXR6 (At5g24330)、ATORC1A (At4g14700)、ATORC1B (At4g12620)、AL1 (At5g05610)、AL2 (At3g11200)、AL3 (At3g42790)、AL4 (At5g26210)、AL5 (At5g20510)、AL6 (At2g02470)、AL7 (At1g14510)、CHR4 (At5g44800)、CHR6 (At2g25170)、EBS (At4g22140)、HAT3.1 (At3g19510)、ING1 (At3g24010)、ING2 (At1g54390)、MMD1 (At1g66170)、MBD9 (At3g01460)、MS1 (At5g22260)、OBERON1 (At3g07780)、OBERON2 (At5g48160)、PTM (At5g35210)、PRHA (At4g29940)、ROS4 (At3g14980)、SHL1 (At4g39100)、SIZ1 (At5g60410)、SCC2 (At5g15540)、VIM1 (At1g57820)、VIM2 (At1g66050)、VIM3 (At5g39550)、VIM4 (At1g66040)、VIM5 (At1g57800)、VIN3 (At5g57380)。

表 1 拟南芥中 PHD 蛋白的特征与功能

Table 1 The characteristics and functions of PHD proteins studied in *Arabidopsis*

分类依据	蛋白名称	其他包含的结构域	识别的配体	作用特点	在植物中的功能	参考文献
本身具有组蛋白修饰酶活性	ATX1	ePHD 结构域、SET 结构域	H3K4me3	使 H3K4 三甲基化	根系、叶片和花器官的发育以及一些逆境胁迫基因的转录调控	[29~31]
	ATX2	ePHD 结构域、SET 结构域	H3K4me2	使 H3K4 三甲基化	与 ATX1 拥有相似的序列,但是在调控基因转录方面具有非冗余的功能	[32]
	ATX3/4/5	编码了一个可能的 H3K4 甲基转移酶	H3K4me2/3	是迄今为止在拟南芥基因组中发现的具有 H3K4me2 甲基转移酶活性的蛋白	ATX3/4/5 具有冗余的功能,可以调控一系列作用于营养生长和生殖生长的基因	[33,34]
	ATXR	SET 结构域	H3K4me0	PHD 结构域作用于 SET 结构域结合辅因子以及促进 H3K27me1 的过程	作用于植物中染色质结构、基因沉默和异染色质的 DNA 复制过程	[35]
	IDM1/ROS4	MBD 结构域、乙酰基转移酶结构域	H3K4me0	PHD 结构域影响 IDM1 乙酰转移酶的活性	对于 DNA 去甲基化具有负面调控,阻止高度同源的多拷贝基因和其他重复序列的 DNA 高度甲基化	[36,37]
与组蛋白修饰酶相互作用	EBS/SHL	BAH 结构域	H3K4me2/3	PHD 结构域结合 HDA6	作用于开花调控和种子休眠	[38,39]
	MMD1	MMD 结构域	H3K4me2/3	与组蛋白去甲基化酶 JMJ16 相互作用	植物减数分裂,调控浓缩等过程的蛋白	[40~42]
	AL		除 AL3 以外所有 AL 蛋白都结合 H3K4me2/3	是植物中特有的一类转录因子,PHD 结构域与 PRC1 蛋白相互作用,招募 PRC2 从而积累 H3K27me3	调控植物的生长发育,以及应对低温、干旱、高盐等非生物胁迫	[43~46]
	VIN3		H3K9me2 和 H3K4me2	PHD 结构域与 PRC2 的相互作用,PHD-PRC2 复合体使 H3K27me3 水平升高	作用于春化作用所需的 FLC 表观遗传学基因沉默过程	[47~51]
与 DNA 甲基化的 DNA 相关	MBD9	MBD 结构域 Bromo 结构域	DNA 甲基化	MBD 结构域结合甲基化的 DNA, Bromo 结构域可能发挥了催化组蛋白乙酰化反应的作用	通过 DNA 甲基化和组蛋白乙酰化,分别间接和直接调控基因的表达,影响拟南芥的生长发育	[52,53]
	ORTH	RING 结构域、SRA 结构域	DNA 甲基化	SRA 结构域作用于结合甲基化的 DNA	作用于调控 DNA 甲基化	[54,55]
具有 E3 泛素连接酶活性	SIZ1	RING、SAP、SXS、PINIT 结构域	H3R2me2 和 H3K4me3	PHD 结构域与染色质重塑复合体有关,也可能作为一个 E3 泛素连接酶	通过调控基因的表达,作用于植物的生长发育以及应对干旱、低盐的胁迫的过程	[56~58]
是染色质重塑因子	CHR4	Chromodomain 结构域		是依赖于 ATP 的染色质重塑因子	植物的生长发育和 DNA 损伤应答	[59,60]

续表

分类依据	蛋白名称	其他包含的结构域	识别的配体	作用特点	在植物中的功能	参考文献
是染色质重塑因子	PKL	Chromodomain 结构域		是依赖于 ATP 的染色质重塑因子	DNA 损伤应答, 以及调控植物生长和响应胁迫基因的表达	[61,62]
与 bHLH 型的转录因子相互作用	OBE		可能结合 bHLH 型的转录因子	促进依赖于转录因子 MP 的基因的激活表达	在生长素介导的调控发育过程中, 作用于根系和顶端分生组织的维持和建立	[63~65]
其他	SCC2	在陆地植物有 PHD, 动物和真菌中没有	未修饰及甲基化的 H3、H4 和 H2A		作用于减数分裂过程, 介导染色质黏连蛋白 cohesin 的招募过程	[66]
	ORC	只有植物的 ORC1 中含有 PHD 结构域	H3K4me3, 更倾向于结合未修饰的 H3	通过 PHD 结构域识别靶基因启动子区域的 H3K4me3 来激活基因的转录表达	作用于 DNA 复制的起始, 在细胞周期中调控转录过程	[67,68]
	MS1				调控作用于花粉外壁形成, 花粉细胞溶质和绒毡层的基因的表达, 对于减数分裂后的花粉和绒毡层的发育具有重要作用	[69]
	PTM	DDT 结构域	H3K4me3	结合到 ABI4 的启动子上, 以激活 ABI4 基因的表达。	结合叶绿体被膜的转录调控因子, 作用于将叶绿体信号传递到细胞膜	[70]

本身具有组蛋白乙酰基转移酶活性的 IDM1/ROS4); 可以与组蛋白修饰酶相互作用(包括可以与组蛋白去乙酰化酶相互作用的 EBS/SHL, 与组蛋白甲基转移酶相互作用的 MMD1、AL、VIN3), 与 DNA 甲基化相关的 MBD9 和 ORTH, 具有 E3 泛素连接酶活性的 SIZ1, 以及可以作为染色质重塑因子的 CHR4 和 PKL 等。

2.1 本身具有组蛋白修饰酶活性

2.1.1 本身具有组蛋白甲基转移酶活性

拟南芥 ATX (*ARABIDOPSIS TRITHORAX-LIKE*) 基因分为两个亚家族, 分别为 ATX1/2 亚家族和 ATX3/4/5 亚家族。ATX1 和 ATX2 蛋白包含 ePHD 结构域(extended plant homeodomain)和 SET 结构域。ePHD 结构域包含 1 个 N 端 pre-PHD (C₂HC Zinc finger)、1 个长的连接区域和 1 个 PHD (C₄HC₃ Zinc finger), ePHD 结构域可以结合双链 DNA 但是不能结合组蛋白。而 SET 结构域使 ATX1/2 具有甲基转移酶活性。ATX1 作用于 H3K4me₃, 而 ATX2 作用于 H3K4me₂, 这两个组蛋白修饰都是活跃转录的标志。

ATX1 参与根系、叶片和花器官的发育以及一些逆境胁迫基因的转录调控^[29]。研究表明, ATX1 在调控目标基因表达时具有两种不同的作用: 一种是作为共同激活子参与前起始复合物 PIC 的形成, 招募 RNA 聚合酶 II 和 TATA 结合蛋白; 另一种是被磷酸化的 RNA 聚合酶 II 招募到转录起始位点下游行使 H3K4 三甲基化作用^[31]。ATX1 催化的 H3K4me₃ 不作用于转录起始, 而是作用于活跃转录的延伸^[30]。与其他的 PHD 结构域结合 H3K4me₃ 的功能不同, ATX1 的 ePHD 结构域通过结合 PI5P (phosphatidylinositol 5-phosphate), 影响 ATX1 的亚细胞定位, 从而调控一些特异依赖于 ATX1 的基因的表达^[71]。

ATX2 与 ATX1 拥有相似的序列, 但是它们在调控基因转录方面具有非冗余的功能, 在作用于同一个基因的调控时, 有不同的靶向特异性, 并且使用了不同的分子生物学机制^[32]。例如, ATX1 和 ATX2 都使 *XTH33* 的转录水平上调。在 *atx2* 突变体中, *XTH33* 的 H3K4me₂ 的标记消失伴随着基因转录水平的降低, 并且 H3K4me₃ 不是 *XTH33* 转录所需要的(在活跃转录的野生型 *XTH33* 中也没有 H3K4me₃)。

说明 ATX2 导致的 H3K4me2 累积对转录是必要的, 而 ATX1 则并不对 *XTH33* 的核小体直接进行修饰, 发挥了间接的调控作用^[32]。

ATX3、ATX4、ATX5 同样包含 PHD 结构域, 并且可能编码了 H3K4 甲基转移酶, 参与 H3K4 的二甲基化和三甲基化。ATX3/4/5 具有冗余的功能, 可以调控一系列作用于营养生长和生殖生长的基因。它们是迄今为止在拟南芥基因组中发现的唯一具有 H3K4me2 甲基转移酶活性的蛋白^[34]。

ATXR5/6 (ARABIDOPSIS TRITHORAX-RELATED PROTEIN 5/6) 是拟南芥中另一对含有 PHD 结构域的蛋白, 具有 H3K27me1 甲基转移酶活性。ATXR5/6 参与植物中染色质结构、基因沉默和异染色质的 DNA 复制过程^[72]。*atxr5* 和 *atxr6* 突变体表现出异染色质成分(heterochromatic elements)、转座子和重复序列的转录激活。ATXR5/6 的 PHD 结构域可以识别未甲基化的 H3K4, 参与 SET 结构域结合辅因子以及促进 H3K27me1 的过程^[35]。

除此之外, 在酵母和人类的 PHD 蛋白中也有类似的例子。酿酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)的 Spp1 是一个含有 PHD 结构域的蛋白, 同时也是组蛋白 H3K4 甲基转移酶 Set1(COMPASS)复合体的成员。Spp1 的 PHD 结构域结合组蛋白 H3K4, 并且可以调控甲基转移酶 COMPASS 的活性^[73]。在人类中的一些蛋白, 包括 PHF2、PHF8 和 KIAA1718 等, 除了包含 PHD 结构域以外, 还包含 1 个具有组蛋白去甲基化酶活性的 JmjC (Jumonji-C) 结构域。这些蛋白的 PHD 结构域, 在活跃转录基因的启动子区域, 与含有 H3K4me3 的核小体结合。而 JmjC 结构域则可以移除与转录抑制相关的组蛋白 H3K9、H3K27 的单、双甲基化以及 H4K20 的单甲基化。这样的双重作用, 确保了基因在被转录激活之后, 组蛋白转录抑制标记能够恰当地移除^[74]。

2.1.2 本身具有组蛋白乙酰基转移酶活性

IDM1 (INCREASED DNA METHYLATION1) 是一个组蛋白 H3 乙酰基转移酶, 具有 1 个 MBD 结构域(methyl-CpG-binding domain)、1 个 PHD 结构域和 1 个组蛋白乙酰基转移酶结构域^[37]。MBD 结构域参与识别甲基化的 DNA; PHD 结构域可以识别未甲基化的 H3K4。IDM1 对于 DNA 甲基化具有负面调控,

阻止高度同源的多拷贝基因和其他重复序列的 DNA 高度甲基化, 其抑制作用表现在两个方面: 第一, IDM1 的 H3 乙酰化活性可以抑制 DNA 高度甲基化, 乙酰化的 H3(H3K18Ac、H3K23Ac) 创造了一个允许 5-甲基胞嘧啶 DNA 糖苷酶(参与 DNA 脱甲基化) 作用的染色质环境; 第二, PHD 结构域抑制 DNA 高度甲基化。一方面, PHD 结构域的突变, 会引起 IDM1 乙酰转移酶活性的丧失, 这也说明了 PHD 结构域可以不依赖于其结合组蛋白 H3 的功能, 去影响 IDM1 乙酰转移酶的活性; 另一方面, PHD 结构域只能识别未甲基化的 H3K4, 其与 H3K4me0 的结合会被 H3K4me2/3 抑制。因此, 由于 PHD 结构域的存在, IDM1 在 H3K4me2/3 水平高的位点与甲基化的 DNA 结合是被抑制的^[75]。

在酿酒酵母中, Yng1 蛋白包含 PHD finger 结构域, 并且该蛋白是 NuA3 HAT 复合体(组蛋白乙酰基转移酶)的组成部分。Yng1 通过 PHD 结构域识别 H3K4me3, 增强了 NuA3 HAT 复合体对组蛋白 H3 底物作用的活性, 使 H3K14 乙酰化, 从而激活基因的表达^[76]。

2.2 与组蛋白修饰酶相互作用

2.2.1 与组蛋白去乙酰化酶相互作用

SHL (SHORT LIFE) 和 *EBS* (EARLY BOLTING IN SHORT DAYS) 是拟南芥中的两个旁系同源基因, 都包含 PHD 结构域和 BAH (bromo-adjacent homology) 结构域, 参与染色质介导的开花抑制和种子休眠。研究发现, *SHL* 的过量表达还会引起植物育性的降低^[77]。*SHL* 和 *EBS* 在调控开花时间上发挥重要作用, 主要通过其 PHD 结构域识别 H3K4me2 和 H3K4me3, 分别结合到 *SOC1* 和 *FT* (*SOC1* 和 *FT* 都是开花调节基因^[78]) 的调控区域。这两种 PHD 蛋白通过结合组蛋白去乙酰化酶 HDA6 (HISTONE DEACETYLASE 6), 阻止高水平的 H3 乙酰化, 维持了 *SOC1* 和 *FT* 的不活跃的染色质构象^[79]。*EBS* 与 HDA6 的相互作用, 说明组蛋白甲基化和乙酰化对于开花时间的精确控制是一个关键的因素。另外, 在 *EBS* 和 *SHL* 参与的种子休眠调控的过程中, 组蛋白甲基化和乙酰化修饰共同协作对于种子休眠的精确调控也十分重要^[39]。*SHL* 和 *EBS* 在植物中高度保守, 但是在其他

真核生物中却没有,说明这些基因介导的调控方式是植物中的一种特有的机制。

2.2.2 与组蛋白甲基转移酶相互作用

拟南芥的 MMD1 (MALE MEIOCYTE DEATH 1) 对于植物减数分裂过程十分重要^[40]。其 PHD 结构域可以识别 H3K4me2/3, 通过结合目标基因启动子区域的组蛋白标记, 招募其他的调控因子到相同的位点, 从而调控基因的表达^[41]。最近研究发现, MMD1 拥有另一个保守的 MMD 结构域, 其与 JMJ16 (组蛋白去甲基化酶, 具有 H3K4me3 去甲基酶活性^[80]) 的 FYR-C 结构域相互作用, 从而拓展了 JMJ16 的 H3K9me3 去甲基酶活性, 使目标基因启动子区域的抑制基因表达的组蛋白修饰减少, 从而促进了基因表达, 包括编码浓缩蛋白 CAP-D3 的基因表达。在这个过程中, PHD 结构域通过结合 H3K4me3, 使 JMJ16 能够准确定位到基因的启动子区域^[42]。

拟南芥中 AL (ALFIN-LIKE) 蛋白是植物中特有的一类转录因子, 对于植物的生长发育, 以及应对低温、干旱、高盐等非生物胁迫具有重要的调控作用^[44,46]。AL 蛋白家族包括 AL1、AL2、AL3、AL4、AL5、AL6 和 AL7, 除 AL3 以外都能通过 PHD 结构域与 H3K4me3 和 H3K4me2 结合来调控目标基因的表达^[45]。在种子萌发时, AL 蛋白通过与 PRC1 蛋白相互作用, 招募 PRC2 (一个保守的 H3K27 甲基转移酶^[81]) 从而促进 H3K27me3 的积累, 将种子发育相关基因的活跃转录的染色质状态转变为不活跃状态, 对于种子萌发和早期的幼苗生长十分重要^[43]。

植物的春化作用中所需的 *FLC* 表观遗传学基因沉默过程, 需要 PRC2 和 2 个 PHD finger 蛋白—VRN5 和 VIN3 的参与。VIN3 蛋白的 PHD 结构域与 PRC2 的相互作用被认为是 PcG 家族调控基因表达的保守机制^[82], PHD 结构域蛋白在增强 PRC2 活性上发挥了重要作用。高水平的 H3K27me3 能够稳定基因的沉默状态, PHD-PRC2 复合体使 *FLC* 基因的 H3K27me3 水平升高, 从而使其保持沉默^[82]。

类似的调控过程在果蝇 (*Drosophila melanogaster*) 和哺乳动物中也存在。哺乳动物的 PHF1 蛋白拥有 1 个 N 端 Tudor 结构域和 2 个 PHD 结构域, 是 PRC2 的组成部分。PHF1 包含两个 PHD finger 结构域的区域, 可以直接与 PRC2 的催化亚基 EZH2 (甲基转移

酶活性) 相互作用^[83]。在果蝇中, *Pcl* (*PHF1* 的同源基因) 和 *E(z)* (*EZH2* 的同源基因) 也可以互相结合^[84], 说明 PHF1 的 PHD finger 功能的保守性^[85]。此外, 研究发现在没有 H3K36me3 的情况下, PHF1 可以增强 PRC2 的甲基转移酶活性, 这可能是由于 PHD finger 结构域与其他组蛋白翻译后修饰 (例如未修饰的 H3 或 H3K4me3, 与 H3K27me3 没有空间冲突) 相互作用^[86]。

2.3 与 DNA 甲基化相关

AtMBD9 (METHYL-CPG BINDING DOMAIN 9) 蛋白拥有 5 个与染色质结构修饰调控基因表达相关的结构域, 分别为 1 个 MBD 结构域、2 个 PHD 结构域、1 个 Bromo 结构域、1 个 FYRN 结构域 (N-terminal phenylalanine/tyrosine-rich domain) 和 1 个 FYR 结构域 (C-terminal phenylalanine/tyrosine-rich domain)^[53]。AtMBD9 是一个转录调控因子, 通过 DNA 甲基化和组蛋白乙酰化这两种表观遗传途径, 分别间接和直接调控基因的表达, 从而影响拟南芥的生长发育^[52]。研究表明, AtMBD9 突变体出现 DNA 高度甲基化, 并且 AtMBD9 通过调控 H4 乙酰化来影响开花调节基因 *FLC* 的表达, 从而调节开花时间, 其突变体表现出早开花和根系分支增多的表型^[53]。MBD 结构域可以结合甲基化的 DNA, Bromo 结构域可能发挥了催化组蛋白乙酰化反应的作用, 因为该结构域在其他组蛋白乙酰基转移酶中经常存在^[87], 而 PHD 结构域的功能还没有具体的研究。

拟南芥 *ORTH/VIM* (*ORTHRUS/VARIANT IN METHYLATION*) 基因家族有 6 个成员, 是哺乳动物 *UHRF* (*UBIQUITIN-LIKE CONTAINING, PHD, RING FINGER*) 的直系同源基因群^[55]。*ORTH1-ORTH5* 编码的蛋白拥有 1 个 PHD 结构域、2 个 RING 结构域和 1 个 SRA (SET RING associated) 结构域。研究表明, *ORTH* 蛋白在体外拥有 E3 泛素连接酶活性, 并且可以介导 DNA 甲基化。而第 6 个成员 *ORLI/VIM6* (*ORTH LIKE-1/VARIANT IN METHYLATION6*) 只有 1 个 RING 结构域和 1 个 SRA 结构域, 其 SRA 结构域作用于结合甲基化的 DNA^[88]。而在人的 *UHRF1* 中, PHD 和 SRA 结构域共同作用, 使其结合到甲基化的 H3K9 上^[89]。

正确的甲基化对于基因调控十分重要。MET1 (DNA METHYLTRANSFERASE 1) 作用于 DNA 的 CG 甲基化。研究发现, ORTH/VIM 可以通过识别 MET1 建立的 CG 甲基化在相应的位点积累, 成为 MET1 介导的 DNA 甲基化途径中关键的组成部分^[54]。

此外, ORTH2/VIM1 的 PHD 结构域可以与 NtSET (SU(VAR)3-9 蛋白, 烟草(*Nicotiana tabacum*) 中的一种甲基转移酶) 相互作用^[90]。因此, 该 PHD 结构域是一个蛋白互作结构域, 可能通过招募 H3K9 甲基转移酶, 在 DNA 甲基化和 H3K9 组蛋白修饰之间建立联系。

在 VIM 突变体的靶基因上, 活跃的染色质标记如 H3K4me3 和 H3K9/K14ac 明显增加, 而抑制的染色质标记如 H3K9me2 和 H3K27me3 减少。此外, VIM 的不足会引起异染色质染色中心(chromocenters) H3K9me2 的明显减少^[54]。因此, VIM 蛋白通过调控激活和抑制的组蛋白修饰, 使靶基因沉默, 在协调组蛋白修饰和 DNA 甲基化状态的转变方面发挥了重要作用。

2.4 具有 E3 泛素连接酶活性

类泛素化(SUMOylation)在调控真核生物生长发育的多个方面发挥了重要的作用。Siz/PISA 家族是一类具有 SP-RING 特征结构域的 SUMO E3 泛素连接酶, 具有保守的特征结构域, 包括 SAP、PINIT 和 PHD finger 结构域(只有植物成员具有 PHD 结构域, 动物和酵母中没有)^[91]。

拟南芥 *AtSIZ1* 通过调控基因的表达, 参与植物的生长发育以及应对干旱、低盐的胁迫的过程^[57]。*AtSIZ1* 包含了 5 个结构域, 分别是 SAP 结构域、Siz/PIAS-RING 结构域(作用于发挥 SUMO E3 连接酶活性)、PINIT 结构域、SXS 结构域(促进与 SUMO 的结合)以及 PHD 结构域。研究人员推测其 PHD 结构域与染色质重塑复合体有关, 或者可能具有 E3 泛素连接酶活性^[58]。

在水稻中 *OsSIZ1* 的 SP-RING 结构域主要发挥了类泛素化作用。*OsSIZ1* 的 PHD 结构域可以识别 H3R2me2 和 H3K4me3, 研究指出 PHD 结构域可能和 DNA 结合结构域 SAP 一起协同作用, 通过使一些效应因子(包括转录因子、组蛋白、HDAC 组蛋白去乙酰化酶等)发生类泛素化, 从而调控基因的表

达^[56]。

人类的 KAP1 也是一个含有 PHD 结构域且具有 E3 泛素连接酶活性的蛋白。KAP1 的 PHD 结构域作为 E3 连接酶, 介导了分子内的 Bromo 结构域类泛素化, 参与了基因沉默^[92]。

2.5 是染色质重塑因子

依赖于 ATP 的染色质重塑因子主要包括: SWI/SNF (SWITCH/SUCROSE NON-FERMENTING)、ISWI (IMITATION SWITCH)、INO80 (INOSITOL 80) 和 CHD (CHROMODOMAIN-HELICASE-DNA BINDING)。其中 CHD 是依赖于 ATP 的染色质重塑因子, 在调控基因表达方面具有重要作用。CHD 蛋白可以分为 3 个亚家族, 分别为 Chd1 亚家族(也称为 CHD1 蛋白)、Mi-2 亚家族(也称为 CHD3 蛋白)和 CHD7 亚家族^[61]。

拟南芥中 Mi-2 亚家族有 3 个成员(PKL、CHR4 和 CHR7), 水稻中也有 3 个(CHR207、CHR729 和 CHR703)。这些蛋白除了 CHR7 以外, 都拥有 1 个 PHD 结构域和 2 个 chromo 结构域。拟南芥 PKL 和 CHR4 作用于 DNA 损伤应答^[59], 与水稻 CHR729 一样在调控植物生长和响应胁迫基因的表达中发挥重要的作用^[60]。

PKL 对一些基因的表达具有抑制作用, 这些基因位点上有 H3K27me3 富集, 推测该抑制作用与 H3K27me3 有关。PKL 还可以激活一些基因的表达, 它出现在例如 ACT7 (ACTIN7) 和 UBQ10 (POLYUBIQUITIN 10) 这类不需要依赖 PKL 表达的基因的启动子区域, 并且促进普遍的染色质重塑过程^[62]。CHR7 没有 PHD 结构域, 但是与 PKL 在激活基因表达上拥有重叠的功能, 这说明 PHD 结构域可能对激活转录表达是不必要的。

2.6 与 bHLH 型的转录因子相互作用

TIP3 (TDR interacting protein 3) 是水稻中的一种雄性不育基因, 包含 PHD 结构域, 主要于花药发育期间在绒毡层和小孢子中表达^[93]。TDR 是一个 bHLH 型的转录因子, 通过直接激活其靶基因的表达来调控绒毡层的发育和退化、脂质的代谢以及花粉的形成等过程^[93]。研究发现, *TIP3* 可以作为转录激活因子与 TDR 相互作用, 从而影响与绒毡层程

序性死亡和花粉壁发育相关基因的表达；并且酵母双杂交实验表明, TIP3 的 PHD 结构域可以在在酵母中与 3 个 bHLH 型的转录因子 TDR、EAT1 和 TIP2 相互作用^[93]。

因此, 含有 PHD 结构域蛋白还可能是通过不依赖于组蛋白修饰的方式, 直接与转录因子结合, 将转录因子招募到基因的启动子区域, 从而发挥基因表达调控的功能。

3 结语与展望

在植物中, 含有 PHD 结构域的蛋白作为转录调控因子参与了对植物生长发育具有重要作用的基因的转录调控。正如拟南芥中的 PHD 蛋白, 参与种子

萌发、根系发育、发芽、开花、减数分裂, 以及减数分裂后的花粉发育等过程(图 4)。

基因的转录调控与各种染色质修饰以及 DNA 甲基化密切相关。一般认为 DNA 甲基化与转录抑制相关, 组蛋白乙酰化促进转录激活, 而组蛋白甲基化则通过招募各种下游效应蛋白来发挥激活(H3K4me)或抑制(H3K9me)转录的修饰效应^[94]。PHD 结构域由于不同的氨基酸序列组成和结构特异性, 对于不同的组蛋白乙酰化和甲基化修饰的结合也具有特定的偏好性。因此, 对于 PHD 结构域结合特异性的精准研究, 将会对其如何发挥转录调控功能具有十分重要的指示作用。目前已有研究在 PHD 结构域的结合特异性的基础上, 开发相应的化学探针(chemical probes)以干扰其与组蛋白 H3 之间的相互作用^[95],

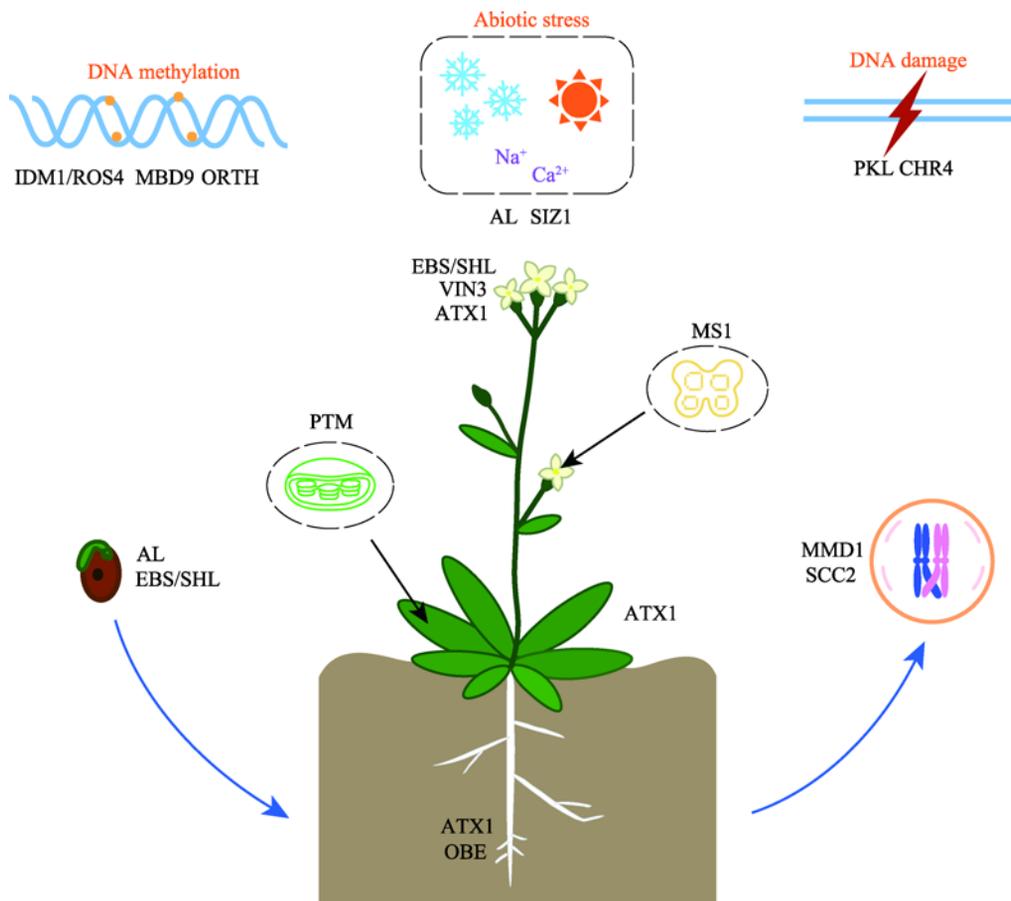


图 4 拟南芥中 PHD 结构域蛋白的功能示意图

Fig. 4 Schematic diagram of the role of PHD domain proteins in *Arabidopsis thaliana*

图中均为拟南芥的 PHD 结构域蛋白。可以看出, 这些蛋白参与的生长发育相关的转录调控过程主要包括: 种子萌发、根系发育、发芽、开花、减数分裂, 以及减数分裂后的花粉发育等过程, 并且还有蛋白与 DNA 甲基化相关。同时, 对于植物的逆境胁迫和 DNA 损伤修复过程也发挥了重要的作用。

以及通过一些小分子抑制子(small molecule inhibitors)来竞争结合 PHD 结构域^[96]。此外, 开发具有 E3 泛素连接酶活性的 PHD 结构域配体以降解 PHD 蛋白也可能成为未来的一种研究思路^[95]。

此外, 含有 PHD 结构域的蛋白不仅在植物中保守存在, 在人类基因组中也有约 180 多个含有 PHD 结构域的蛋白, 这些蛋白同样具有转录调控、细胞周期和凋亡等方面的重要作用。对于植物 PHD 结构域蛋白的研究, 可以更好地了解 PHD 结构域蛋白的作用机制, 以运用于人类的肿瘤和疾病治疗。例如, 在基因靶向治疗中, 可以将外源性的 PHD 结构域蛋白导入人体, 依靠 PHD 结构域对组蛋白密码的识别, 从而靶向特定基因的转录激活和抑制, 以达到抑制肿瘤基因表达等目的。

综上所述, 在基因的转录调控过程中, 含有 PHD 结构域的蛋白通过与不同的表观遗传效应蛋白(例如组蛋白甲基转移酶、组蛋白去甲基化酶、组蛋白乙酰基转移酶等)相互作用, 以协调恰当的染色质修饰状态或者 DNA 甲基化状态, 共同调控基因的转录表达。因此, 研究含有 PHD 结构域的蛋白, 对于植物生长发育和逆境胁迫等调控过程的解析具有十分重要的意义。

参考文献(References):

- [1] Mouriz A, Lopez-Gonzalez L, Jarillo JA, Piñeiro M. PHDs govern plant development. *Plant Signal Behav*, 2015, 10(7): e993253. [DOI]
- [2] Zhao S, Zhang BC, Yang M, Zhu JS, Li HT. Systematic profiling of histone readers in *Arabidopsis thaliana*. *Cell Rep*, 2018, 22(4): 1090–1102. [DOI]
- [3] Pascual J, Martinez-Yamout M, Dyson HJ, Wright PE. Structure of the PHD zinc finger from human Williams-Beuren syndrome transcription factor. *J Mol Biol*, 2000, 304(5): 723–729. [DOI]
- [4] Kwan AHY, Gell DA, Verger A, Crossley M, Matthews JM, Mackay JP. Engineering a protein scaffold from a PHD finger. *Structure*, 2003, 11(7): 803–813. [DOI]
- [5] Li HT, Ilin S, Wang W, Duncan E M, Wysocka J, Allis CD, Patel DJ. Molecular basis for site-specific read-out of histone H3K4me3 by the BPTF PHD finger of NURF. *Nature*, 2006, 442(7098): 91–95. [DOI]
- [6] Champagne KS, Kutateladze TG. Structural insight into histone recognition by the ING PHD fingers. *Curr Drug Targets*, 2009, 10(5): 432–441. [DOI]
- [7] Xi QR, Wang ZX, Zaromytidou AI, Zhang XH, Chow-Tsang LF, Liu JX, Kim H, Barlas A, Manova-Todorova K, Kaartinen V, Studer L, Mark W, Patel DJ, Massague J. A poised chromatin platform for TGF- β access to master regulators. *Cell*, 2011, 147(7): 1511–1524. [DOI]
- [8] Iwase S, Xiang B, Ghosh S, Ren T, Lewis PW, Cochrane JC, Allis CD, Picketts DJ, Patel DJ, Li H, Shi Y. ATRX ADD domain links an atypical histone methylation recognition mechanism to human mental-retardation syndrome. *Nat Struct Mol Biol*, 2011, 18(7): 769–776. [DOI]
- [9] Mansfield RE, Musselman CA, Kwan AH, Oliver SS, Garske AL, Davrazou F, Denu JM, Kutateladze TG, Mackay JP. Plant homeodomain (PHD) fingers of CHD4 are histone h3-binding modules with preference for unmodified H3K4 and methylated H3K9. *J Biol Chem*, 2011, 286(13): 11779–11791. [DOI]
- [10] Shi XB, Kachirskaia I, Walter KL, Kuo JA, Lake A, Davrazou F, Chan SM, Martin DGE, Fingerma IM, Briggs SD, Howe L, Utz PJ, Kutateladze TG, Lugovskoy AA, Bedford MT, Gozani O. Proteome-wide analysis in *Saccharomyces cerevisiae* identifies several PHD fingers as novel direct and selective binding modules of histone H3 methylated at either lysine 4 or lysine 36. *J Biol Chem*, 2007, 282(4): 2450–2455. [DOI]
- [11] Hu L, Li Z, Wang P, Lin Y, Xu Y. Crystal structure of PHD domain of UHRF1 and insights into recognition of unmodified histone H3 arginine residue 2. *Cell Res*, 2011, 21(9): 1374–1378. [DOI]
- [12] Wang CK, Shen J, Yang ZZ, Chen P, Zhao B, Hu W, Lan WX, Tong XT, Wu HM, Li GH, Cao CY. Structural basis for site-specific reading of unmodified R2 of histone H3 tail by UHRF1 PHD finger. *Cell Res*, 2011, 21(9): 1379–1382. [DOI]
- [13] Qiu Y, Liu L, Zhao C, Han CC, Li FD, Zhang JH, Wang Y, Li GH, Mei YD, Wu M, Wu JH, Shi YY. Combinatorial readout of unmodified H3R2 and acetylated H3K14 by the tandem PHD finger of MOZ reveals a regulatory mechanism for HOXA9 transcription. *Genes Dev*, 2012, 26(12): 1376–1391. [DOI]
- [14] Zeng L, Zhang Q, Li Sd, Plotnikov AN, Walsh MJ, Zhou M. Mechanism and regulation of acetylated histone binding by the tandem PHD finger of DPF3b. *Nature*, 2010, 466(7303): 258–262. [DOI]
- [15] Wang ZX, Patel DJ. Combinatorial readout of dual histone modifications by paired chromatin-associated modules. *J*

- Biol Chem*, 2011, 286(21): 18363–18368. [DOI]
- [16] Ruthenburg AJ, Li HT, Milne TA, Dewell S, McGinty RK, Yuen M, Ueberheide B, Dou YL, Muir TW, Patel DJ, Allis CD. Recognition of a mononucleosomal histone modification pattern by BPTF via multivalent interactions. *Cell*, 2011, 145(5): 692–706. [DOI]
- [17] Sanchez R, Zhou MM. The PHD finger: A versatile epigenome reader. *Trends Biochem Sci*, 2011, 36(7): 364–372. [DOI]
- [18] Gatchalian J, Kutateladze TG. PHD fingers as histone readers. *Histone Recognition*, Zhou M, Cham:Springer International Publishing, 2015, 27–47. [DOI]
- [19] Lan F, Collins RE, De Cegli R, Alpatov R, Horton JR, Shi XB, Gozani O, Cheng XD, Shi Y. Recognition of unmethylated histone H3 lysine 4 links BHC80 to LSD1-mediated gene repression. *Nature*, 2007, 448(7154): 718–722. [DOI]
- [20] Chakravarty S, Zeng L, Zhou M. Structure and Site-Specific recognition of histone h3 by the PHD finger of human autoimmune regulator. *Structure*, 2009, 17(5): 670–679. [DOI]
- [21] Argentaro A, Yang JC, Chapman L, Kowalczyk MS, Gibbons RJ, Higgs DR, Neuhaus D, Rhodes D. Structural consequences of disease-causing mutations in the ATRX-DNMT3-DNMT3L (ADD) domain of the chromatin-associated protein ATRX. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(29): 11939–11944. [DOI]
- [22] Hung T, Binda O, Champagne KS, Kuo AJ, Johnson K, Chang HY, Simon MD, Kutateladze TG, Gozani O. ING4 mediates crosstalk between histone h3 k4 trimethylation and h3 acetylation to attenuate cellular transformation. *Mol Cell*, 2009, 33(2): 248–256. [DOI]
- [23] Peña PV, Davrazou F, Shi XB, Walter KL, Verkhusha VV, Gozani O, Zhao R, Kutateladze TG. Molecular mechanism of histone H3K4me3 recognition by plant homeodomain of ING2. *Nature*, 2006, 442(7098): 100–103. [DOI]
- [24] Iwase S, Xiang B, Ghosh S, Ren T, Lewis PW, Cochrane JC, Allis CD, Picketts DJ, Patel DJ, Li H, Shi Y. ATRX ADD domain links an atypical histone methylation recognition mechanism to human mental-retardation syndrome. *Nat Struct Mol Biol*, 2011, 18(7): 769–776. [DOI]
- [25] Li HT, Ilin S, Wang W, Duncan EM, Wysocka J, Allis CD, Patel DJ. Molecular basis for site-specific read-out of histone H3K4me3 by the BPTF PHD finger of NURF. *Nature*, 2006, 442(7098): 91–95. [DOI]
- [26] Li W, Zhao A, Tempel W, Loppnau P, Liu Y. Crystal structure of DPF3b in complex with an acetylated histone peptide. *J Struct Biol*, 2016, 195(3): 365–372. [DOI]
- [27] Liu L, Qin S, Zhang JH, Ji P, Shi YY, Wu JH. Solution structure of an atypical PHD finger in BRPF2 and its interaction with DNA. *J Struct Biol*, 2012, 180(1): 165–173. [DOI]
- [28] Qin S, Jin L, Zhang JH, Liu L, Ji P, Wu M, Wu JH, Shi YY. Recognition of unmodified histone h3 by the first PHD finger of Bromodomain-PHD finger protein 2 provides insights into the regulation of histone acetyltransferases monocytic leukemic zinc-finger protein (MOZ) and MOZ-related factor (MORF). *J Biol Chem*, 2011, 286(42): 36944–36955. [DOI]
- [29] Napsucialy-Mendivil S, Alvarez-Venegas R, Shishkova S, Dubrovsky JG. *ARABIDOPSIS HOMOLOG* of *TRITHORAX1* (ATX1) is required for cell production, patterning, and morphogenesis in root development. *J Exp Bot*, 2014, 65(22): 6373–6384. [DOI]
- [30] Ding Y, Ndamukong I, Xu ZS, Lapko H, Fromm M, Avramova Z. ATX1-generated H3K4me3 is required for efficient elongation of transcription, not initiation, at ATX1-regulated genes. *PLoS Genet*, 2012, 8(12): e1003111. [DOI]
- [31] Ding Y, Avramova Z, Fromm M. Two distinct roles of *ARABIDOPSIS HOMOLOG* of *TRITHORAX1* (ATX1) at promoters and within transcribed regions of ATX1-Regulated genes. *Plant Cell*, 2012, 23(1): 350–363. [DOI]
- [32] Saleh A, Alvarez-Venegas R, Yilmaz M, Le O, Hou GC, Sadler M, Al-Abdallat A, Xia YN, Lu GQ, Ladunga I, Avramova Z. The highly similar *arabidopsis* homologs of trithorax ATX1 and ATX2 encode proteins with divergent biochemical functions. *Plant Cell*, 2008, 20(3): 568–579. [DOI]
- [33] Liu Y, Zhang A, Yin H, Meng Q, Yu X, Huang S, Wang J, Ahmad R, Liu B, Xu ZY. Trithorax - group proteins *ARABIDOPSIS TRITHORAX4* (ATX4) and *ATX5* function in abscisic acid and dehydration stress responses. *New Phytol*, 2018, 217(4): 1582–1597. [DOI]
- [34] Chen LQ, Luo JH, Cui ZH, Xue M, Wang L, Zhang XY, Pawlowski WP, He Y. ATX3, ATX4, and ATX5 encode putative H3K4 methyltransferases and are critical for plant development. *Plant Physiol*, 2017, 174(3): 1795–1806. [DOI]
- [35] Jacob Y, Feng S, Leblanc CA, Bernatavichute YV, Stroud H, Cokus S, Johnson LM, Pellegrini M, Jacobsen SE, Michaels SD. ATXR5 and ATXR6 are H3K27 monome-

- thyltransferases required for chromatin structure and gene silencing. *Nat Struct Mol Biol*, 2009, 16(7): 763–768. [DOI]
- [36] Li Q, Wang XK, Sun H, Zeng J, Cao ZD, Li Y, Qian WQ. Regulation of active DNA demethylation by a Methyl-CpG-Binding domain protein in *Arabidopsis thaliana*. *PLoS Genet*, 2015, 11(5): e1005210. [DOI]
- [37] Qian WQ, Miki D, Lei MG, Zhu XH, Zhang HM, Liu YH, Li Y, Lang ZB, Wang J, Tang K, Liu RY, Zhu JK. Regulation of active DNA demethylation by an alpha-crystallin domain protein in *Arabidopsis*. *Mol Cell*, 2014, 55(3): 361–371. [DOI]
- [38] Qian S, Lv X, Scheid RN, Lu L, Yang Z, Chen W, Liu R, Boersma MD, Denu JM, Zhong X, Du J. Dual recognition of H3K4me3 and H3K27me3 by a plant histone reader SHL. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 2425. [DOI]
- [39] Narro-Diego L, López-González L, Jarillo JA, Piñeiro M. The PHD-containing protein EARLY BOLTING in SHORT DAYS regulates seed dormancy in *Arabidopsis*. *Plant Cell Environ*, 2017, 40(10): 2393–2405. [DOI]
- [40] Yang XH, Makaroff CA, Ma H. The *Arabidopsis* MALE MEIOCYTE DEATH1 gene encodes a PHD-Finger protein that is required for male meiosis. *Plant Cell*, 2003, 15(6): 1281–1295. [DOI]
- [41] Wang J, Niu B, Huang J, Wang H, Yang X, Dong A, Makaroff C, Ma H, Wang Y. The PHD finger protein MMD1/DUET ensures the progression of male meiotic chromosome condensation and directly regulates the expression of the condensin gene CAP-D3. *Plant Cell*, 2016, 28(8): 1894–1909. [DOI]
- [42] Wang J, Yu CY, Zhang SB, Ye JY, Dai H, Wang HK, Huang JY, Cao XF, Ma JB, Ma H, Wang YX. Cell-type-dependent histone demethylase specificity promotes meiotic chromosome condensation in *Arabidopsis*. *Nat Plants*, 2020, 6(7): 823–837. [DOI]
- [43] Molitor AM, Bu ZY, Yu Y, Shen WH. *Arabidopsis* AL PHD-PRC1 complexes promote seed germination through H3K4me3-to-H3K27me3 chromatin state switch in repression of seed developmental genes. *PLoS Genet*, 2014, 10(1): e1004091. [DOI]
- [44] Nulu NPC, Sundaravelpandian K, Yu SM, Schmidt W. ALFIN-LIKE 6 is involved in root hair elongation during phosphate deficiency in *Arabidopsis*. *New Phytol*, 2013, 198(3): 709–720. [DOI]
- [45] Lee WY, Lee D, Chung W, Kwon CS. *Arabidopsis* ING and Alfin1-like protein families localize to the nucleus and bind to H3K4me3/2 via plant homeodomain fingers. *Plant J*, 2009, 58(3): 511–524. [DOI]
- [46] Wei W, Zhang YQ, Tao JJ, Chen HW, Li QT, Zhang WK, Ma B, Lin Q, Zhang JS, Chen SY. The Alfin-like homeodomain finger protein AL5 suppresses multiple negative factors to confer abiotic stress tolerance in *Arabidopsis*. *Plant J*, 2015, 81(6): 871–883. [DOI]
- [47] Kim DH, Sung S. Coordination of the vernalization response through a VIN3 and FLC gene family regulatory network in *Arabidopsis*. *Plant Cell*, 2013, 25(2): 454–469. [DOI]
- [48] Kim DH, Sung S. The binding specificity of the PHD-Finger domain of VIN3 moderates vernalization response. *Plant Physiol*, 2017, 173(2): 1258–1268. [DOI]
- [49] Sung S, Amasino RM. Vernalization in *Arabidopsis thaliana* is mediated by the PHD finger protein VIN3. *Nature*, 2004, 427(6970): 159–164. [DOI]
- [50] Bond DM, Wilson IW, Dennis ES, Pogson BJ, Jean Finnegan E. VERNALIZATION INSENSITIVE 3 (VIN3) is required for the response of *Arabidopsis thaliana* seedlings exposed to low oxygen conditions. *Plant J*, 2009, 59(4): 576–587. [DOI]
- [51] Kim DH, Zografos BR, Sung S. Vernalization-Mediated VIN3 induction overcomes the LIKE-HETEROCHROMATIN PROTEIN1/POLYCOMB REPRESSION COMPLEX2-Mediated epigenetic repression. *Plant Physiol*, 2010, 154(2): 949–957. [DOI]
- [52] Yaish MWF, Peng M, Rothstein SJ. AtMBD9 modulates *Arabidopsis* development through the dual epigenetic pathways of DNA methylation and histone acetylation. *Plant J*, 2009, 59(1): 123–135. [DOI]
- [53] Peng M, Cui Y, Bi YM, Rothstein SJ. AtMBD9: A protein with a methyl-CpG-binding domain regulates flowering time and shoot branching in *Arabidopsis*. *Plant J*, 2006, 46(2): 282–296. [DOI]
- [54] Kim J, Kim JH, Richards EJ, Chung KM, Woo HR. *Arabidopsis* VIM proteins regulate epigenetic silencing by modulating DNA methylation and histone modification in cooperation with MET1. *Mol Plant*, 2014, 7(9): 1470–1485. [DOI]
- [55] Kraft E, Bostick M, Jacobsen S E, Callis J. ORTH/VIM proteins that regulate DNA methylation are functional ubiquitin E3 ligases. *Plant J*, 2008, 56(5): 704–715. [DOI]
- [56] Shindo H, Suzuki R, Tsuchiya W, Taichi M, Nishiuchi Y, Yamazaki T. PHD finger of the SUMO ligase Siz/PIAS family in rice reveals specific binding for methylated histone H3 at lysine 4 and arginine 2. *FEBS Lett*, 2012, 586(13): 1783–1789. [DOI]

- [57] Catala R, Ouyang J, Abreu IA, Hu YX, Seo H, Zhang XR, Chua NH. The arabidopsis e3 SUMO ligase SIZ1 regulates plant growth and drought responses. *Plant Cell*, 2007, 19(9): 2952–2966. [DOI]
- [58] Miura K, Rus A, Sharkhuu A, Yokoi S, Karthikeyan AS, Raghothama KG, Baek D, Koo YD, Jin JB, Bressan RA, Yun DJ, Hasegawa PM. The *Arabidopsis* SUMO E3 ligase SIZ1 controls phosphate deficiency responses. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(21): 7760–7765. [DOI]
- [59] Shaked H, Avivi-Ragolsky N, Levy AA. Involvement of the arabidopsis SWI2/SNF2 chromatin remodeling gene family in DNA damage response and recombination. *Genetics*, 2006, 173(2): 985–994. [DOI]
- [60] Hu Y, Lai Y, Zhu D. Transcription regulation by CHD proteins to control plant development. *Front Plant Sci*, 2014, 5: 223. [DOI]
- [61] Murawska M, Brehm A. CHD chromatin remodelers and the transcription cycle. *Transcription*, 2011, 2(6): 244–253. [DOI]
- [62] Zhang H, Bishop B, Ringenberg W, Muir WM, Ogas J. The CHD3 remodeler PICKLE associates with genes enriched for trimethylation of histone h3 lysine 27. *Plant Physiol*, 2012, 159(1): 418–432. [DOI]
- [63] Thomas CL, Schmidt D, Bayer EM, Dreos R, Maule AJ. Arabidopsis plant homeodomain finger proteins operate downstream of auxin accumulation in specifying the vasculature and primary root meristem. *Plant J*, 2009, 59(3): 426–436. [DOI]
- [64] Saiga S, Möller B, Watanabe-Taneda A, Abe M, Weijers D, Komeda Y. Control of embryonic meristem initiation in *Arabidopsis* by PHD-finger protein complexes. *Development*, 2012, 139(8): 1391–1398. [DOI]
- [65] Saiga S, Furumizu C, Yokoyama R, Kurata T, Sato S, Kato T, Tabata S, Suzuki M, Komeda Y. The Arabidopsis OBERON1 and OBERON2 genes encode plant homeodomain finger proteins and are required for apical meristem maintenance. *Development*, 2008, 135(10): 1751–1759. [DOI]
- [66] Wang HK, Xu WY, Sun YJ, Lian QC, Wang C, Yu CY, He CP, Wang J, Ma H, Copenhaver G P, Wang Y. The cohesin loader SCC2 contains a PHD finger that is required for meiosis in land plants. *Plos Genet*, 2020, 16(6): e1008849. [DOI]
- [67] de la Paz Sanchez M, Gutierrez C, Dean C. Arabidopsis ORC1 is a PHD-Containing H3K4me3 effector that regulates transcription. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(6): 2065–2070. [DOI]
- [68] Li SS, Yang ZL, Du X, Liu R, Wilkinson AW, Gozani O, Jacobsen SE, Patel DJ, Du J. Structural basis for the unique multivalent readout of unmodified h3 tail by arabidopsis ORC1b BAH-PHD cassette. *Structure*, 2016, 24(3): 486–494. [DOI]
- [69] Ito T, Nagata N, Yoshiba Y, Ohme-Takagi M, Ma H, Shinozaki K. Arabidopsis MALE STERILITY1 encodes a PHD-Type transcription factor and regulates pollen and tapetum development. *Plant Cell*, 2007, 19(11): 3549–3562. [DOI]
- [70] Sun X, Feng P, Xu X, Guo H, Ma J, Chi W, Lin R, Lu C, Zhang L. A chloroplast envelope-bound PHD transcription factor mediates chloroplast signals to the nucleus. *Nat Commun*, 2011, 2: 477. [DOI]
- [71] Alvarez-Venegas R, Sadler M, Hlavacka A, Baluska F, Xia YN, Lu GQ, Firsov A, Sarath G, Moriyama H, Dubrovsky JG, Avramova Z. The arabidopsis homolog of trithorax, ATX1, binds phosphatidylinositol 5-Phosphate, and the two regulate a common set of target genes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(15): 6049–6054. [DOI]
- [72] Jacob Y, Stroud H, Leblanc C, Feng SH, Zhuo LT, Caro E, Hassel C, Gutierrez C, Michaels SD, Jacobsen SE. Regulation of heterochromatic DNA replication by histone H3 lysine 27 methyltransferases. *Nature*, 2010, 466(7309): 987–991. [DOI]
- [73] He C, Liu N, Xie DY, Liu YH, Xiao YZ, Li FD. Structural basis for histone H3K4me3 recognition by the N-terminal domain of the PHD finger protein Spp1. *Biochem J*, 2019, 476(13): 1957–1973. [DOI]
- [74] Fortschegger K, Shiekhattar R. Plant homeodomain fingers form a helping hand for transcription. *Epigenetics*, 2011, 6(1): 4–8. [DOI]
- [75] Qian WQ, Miki D, Zhang H, Liu YH, Zhang X, Tang K, Kan YC, La HG, Li XJ, Li SF, Zhu XH, Shi XB, Zhang KL, Pontes O, Chen XM, Liu RY, Gong ZZ, Zhu JK. A histone acetyltransferase regulates active DNA demethylation in *Arabidopsis*. *Science*, 2012, 336(6087): 1445–1448. [DOI]
- [76] Taverna SD, Ilin S, Rogers RS, Tanny JC, Lavender H, Li HT, Baker L, Boyle J, Blair LP, Chait BT, Patel DJ, Aitchison JD, Tackett AJ, Allis CD. Yng1 PHD finger binding to h3 trimethylated at k4 promotes NuA3 HAT activity at k14 of h3 and transcription at a subset of targeted ORFs. *Mol Cell*, 2006, 24(5): 785–796. [DOI]
- [77] Müssig C, Kauschmann A, Clouse SD, Altmann T. The *Arabidopsis* PHD-finger protein SHL is required for proper development and fertility. *Mol Gen Genet*, 2000,

- 264(4): 363–370. [DOI]
- [78] Fornara F, de Montaigu A, Coupland G. SnapShot: Control of flowering in arabidopsis. *Cell*, 2010, 141(3): 550. [DOI]
- [79] López-González L, Mouriz A, Narro-Diego L, Bustos R, Martínez-Zapater JM, Jarillo JA, Piñeiro M. Chromatin-Dependent repression of the *Arabidopsis* floral integrator genes involves plant specific PHD-Containing proteins. *Plant Cell*, 2014, 26(10): 3922–3938. [DOI]
- [80] Liu P, Zhang SB, Zhou B, Luo X, Zhou XF, Cai B, Jin YH, Niu D, Lin JX, Cao XF, Jin JB. The histone H3K4 demethylase JMJ16 represses leaf senescence in *Arabidopsis*. *Plant Cell*, 2019, 31(2): 430–443. [DOI]
- [81] Laugesen A, Højfeldt JW, Helin K. Molecular mechanisms directing PRC2 recruitment and H3K27 methylation. *Mol Cell*, 2019, 74(1): 8–18. [DOI]
- [82] Lucia FD, Crevillen P, Alexandra MEJ, Greb T, Dean C. A PHD-Polycomb Repressive Complex 2 triggers the epigenetic silencing of FLC during vernalization. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(44): 16831–16836. [DOI]
- [83] Sarma K, Margueron R, Ivanov A, Pirrotta V, Reinberg D. Ezh2 requires PHF1 to efficiently catalyze h3 lysine 27 trimethylation *in vivo*. *Mol Cell Biol*, 2008, 28(8): 2718–2731. [DOI]
- [84] Nekrasov M, Klymenko T, Fraterman S, Papp B, Oktaba K, Kocher T, Cohen A, Stunnenberg HG, Wilm M, Muller J. Pcl-PRC2 is needed to generate high levels of H3-K27 trimethylation at Polycomb target genes. *Embo J*, 2007, 26(18): 4078–4088. [DOI]
- [85] O'Connell S, Wang L, Robert S, Jones CA, Saint R, Jones RS. Polycomblike PHD fingers mediate conserved interaction with enhancer of zeste protein. *J Biol Chem*, 2001, 276(46): 43065–43073. [DOI]
- [86] Musselman CA, Avvakumov N, Watanabe R, Abraham CG, Lalonde ME, Hong Z, Allen C, Roy S, Nuñez JK, Nickoloff J, Kulesza CA, Yasui A, Côté J, Kutateladze TG. Molecular basis for H3K36me3 recognition by the Tudor domain of PHF1. *Nat Struct Mol Biol*, 2012, 19(12): 1266–1272. [DOI]
- [87] Hassan AH, Awad S, Prochasson P. The Swi2/Snf2 bromodomain is required for the displacement of SAGA and the octamer transfer of SAGA-acetylated nucleosomes. *J Biol Chem*, 2006, 281(26): 18126–18134. [DOI]
- [88] Johnson LM, Bostick M, Zhang XY, Kraft E, Henderson I, Callis J, Jacobsen SE. The SRA Methyl-Cytosine-Binding domain links DNA and histone methylation. *Curr Biol*, 2007, 17(4): 379–384. [DOI]
- [89] Patnaik D, Esteve PO, Pradhan S. Targeting the SET and RING-associated (SRA) domain of ubiquitin-like, PHD and ring finger-containing 1 (UHRF1) for anti-cancer drug development. *Oncotarget*, 2018, 9(40): 26243–26258. [DOI]
- [90] Liu SM, Yu Y, Ruan Y, Meyer D, Wolff M, Xu L, Wang N, Steinmetz A, Shen WH. Plant SET- and RING-associated domain proteins in heterochromatinization. *The Plant Journal*, 2007, 52(5): 914–926. [DOI]
- [91] Ouyang J, Gill G. SUMO engages multiple corepressors to regulate chromatin structure and transcription. *Epigenetics*, 2009, 4(7): 440–444. [DOI]
- [92] Zeng L, Yap KL, Ivanov AV, Wang XQ, Mujtaba S, Plotnikova O, Rauscher Iii FJ, Zhou MM. Structural insights into human KAP1 PHD finger–bromodomain and its role in gene silencing. *Nat Struct Mol Biol*, 2008, 15(6): 626–633. [DOI]
- [93] Yang ZF, Sun LP, Zhang PP, Zhang YX, Yu P, Liu L, Abbas A, Xiang XJ, Wu WX, Zhan XD, Cao LY, Cheng SH. TDR INTERACTING PROTEIN 3, encoding a PHD-finger transcription factor, regulates Ubisch bodies and pollen wall formation in rice. *Plant J*, 2019, 99(5): 844–861. [DOI]
- [94] Martin C, Zhang Y. The diverse functions of histone lysine methylation. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2005, 6(11): 838–849. [DOI]
- [95] Amato A, Lucas X, Bortoluzzi A, Wright D, Ciulli A. Targeting ligandable pockets on plant homeodomain (PHD) zinc finger domains by a Fragment-Based approach. *Acs Chem Biol*, 2018, 13(4): 915–921. [DOI]
- [96] Wagner EK, Nath N, Flemming R, Feltenberger JB, Denu JM. Identification and characterization of small molecule inhibitors of a plant homeodomain finger. *Biochemistry*, 2012, 51(41): 8293–8306. [DOI]